

⑪ 公表特許公報 (A)

平4-504414

⑨Int.Cl.⁵
C 07 J 17/00
A 61 K 31/40
31/44

識別記号
AAR
AAW

序内整理番号
7180-4C
7475-4C
7252-4C※

審査請求 未請求
予備審査請求 有

部門(区分) 3 (2)

(全 9 頁)

⑩発明の名称 老人性痴呆症治療用組成物及びその治療方法

⑪特 願 平2-503238

⑩⑩出 願 平2(1990)1月12日

⑩翻訳文提出日 平3(1991)7月15日

⑩国際出願 PCT/US90/00121

⑩国際公開番号 WO90/08315

⑩国際公開日 平2(1990)7月26日

優先権主張 ⑩1989年1月13日⑩米国(US)⑩297,012

⑩発明者 バング ピーター ケー ティ カナダ国 T 8 A 2 A 6 アルバータ シエルウッド パーク
— 205 キヤリイジ レーン 52225 レインジ ロード⑩出願人 バング ピーター ケー ティ カナダ国 T 8 A 2 A 6 アルバータ シエルウッド パーク
— 205 キヤリイジ レーン 52225 レインジ ロード

⑩代理人 弁理士 田村 崑

⑩指定国 A T, A T(広域特許), A U, B B, B E(広域特許), B F(広域特許), B G, B J(広域特許), B R, C A, C F
(広域特許), C G(広域特許), C H, C H(広域特許), C M(広域特許), D E, D E(広域特許), D K, D K(広
域特許), E S, E S(広域特許), F I, F R(広域特許), G A(広域特許), G B, G B(広域特許), H U, I T
(広域特許), J P, K P, K R, L K, L U, L U(広域特許), M C, M G, M L(広域特許), M R(広域特許), M
W, N L, N L(広域特許), N O, R O, S D, S E, S E(広域特許), S N(広域特許), S U, T D(広域特許),
T G(広域特許), U S

最終頁に続く

請求の範囲

- (a) ジンセノシドの混合物をメタノールに溶解し、
(b) そのメタノール混合物溶液をシリカゲルと接触させてアルコールを蒸発させることによりジンセノシドの混合物をシリカゲルに吸収させ、
(c) ジンセノシドの混合物を吸収したシリカゲルを、予めフレッシュなシリカゲルを充填した真空クロマトグラフィーカラムに入れ、
(d) クロロホルムとメタノールの混合物をカラムに通してジンセノシドRb₁を溶出し、
(e) クロロホルム及びメタノールの溶出物からジンセノシドRb₁を回収することからなるジンセノシドRb₁の単離方法。
- (a) チョウセンニンジンの抽出により得られた粗製ジンセノシド混合物を水に溶解し、
(b) 混合ジンセノシド水溶液を酢酸エチルで洗浄し、
(c) 酢酸エチル洗浄溶液を4:1(容量比)の酢酸エチル/1-ブタノールの混合物、1:1(容量比)の酢酸エチル/1-ブタノールの混合物及び水を飽和した1-ブタノールで連続して抽出し、
(d) 酢酸エチル/1-ブタノール及び1-ブタノール/水抽出物を合わせ、
(e) 合わせた抽出物からRb₁リツチのジンセノシド混合物を回収することからなるRb₁リツチのジンセノシド混合物の製造方法。
- 請求の範囲第2項の方針により得られたRb₁リツチのジンセノシド混合物を請求の範囲第1項の方法におけるジンセノシド混合物として用いる精製されたRb₁の製造方法。
- アルツハイマー型老人性痴呆症の哺乳動物にジンセノシドRb₁又はジンセノシドRg₁の、哺乳動物の脳の皮質及び海馬領域におけるアセチルコリンの有用性を高めるのに有効な量を投与することからなる、アルツハイマー型老人性痴呆症の症状の軽減方法。
- Rb₁又はRg₁を哺乳動物に対して100~1000mgの1日投与量で投与する請求の範囲第5項に記載の方法。
- 1日の投与量が1日当たり3~4回に分けて投与される請求の範囲第6項に記載の方法。
- Rb₁又はRg₁がアセチルコリンに対する代謝ブリカーサーと共に投与される請求の範囲第4項に記載の方法。
- 代謝ブリカーサーがレシチン又はコリンである請求の範囲第7項に記載の方法。
- Rb₁又はRg₁がコリンエステラーゼ阻害薬と共に投与される請求の範囲第4項に記載の方法。
- 阻害薬がフィスチグミン、ピリドチグミン又はパラオクソンである請求の範囲第9項に記載の方法。
- Rb₁又はRg₁がアセチルコリンに対する代謝ブリカーサー及びアセチルコリンエステラーゼ阻害薬と共に投与される請求の範囲第4項に記載の方法。
- 25~100mgのRb₁又はRg₁を含有するアルツハイマー型老人性痴呆症の症状を軽減する組成物。
- アセチルコリンに対する代謝ブリカーサーと共に含有する請求の範囲第12項記載の組成物。
- コリンエステラーゼ阻害薬と共に含有する請求の範囲第12項記載の組成物。
- コリンエステラーゼ阻害薬と共に含有する請求の範囲第13項記載の組成物。

老人性痴呆症治療用組成物及びその治療方法

本出願は1989年1月13日に出願されたアメリカ特許出願第07/297,012号の一部選択出願である。

本発明はアルツハイマー型老人性痴呆症を緩和する組成物及びその方法に関する。実施形態では本発明は上記方法に有用なジンセノシド (ginsenoside) の単離及び精製の改良された方法に関する。

背景技術

アルツハイマー型老人性痴呆症 (SDAT) は世界中で最も北アメリカでますます問題となりつつある。この病気は進行性の身体的及び精神的機能に関連し、患者はトータルケアを必要とし、社会的及び経済的にも大きな負担となつていて。この病気の進行は中枢神経系におけるある神経系統の悪化に関係があると考えられており、多くの機能の損失を引き起す。病理学的研究によれば SDAT 患者の脳はいくつかの神経伝達物質システムに欠陥を有し、各種の異なる機能に関連するが、最も関係のあるのはコリン作用性システムである。研究によれば皮質及び海馬の領域を構成する数種の重要なコリン作用系が悪化するとされている。この悪化は SDAT の症状の全てを説明するものではないが、患者及びその家族が最も対処するのが困難なものである認知及び記憶の欠損を説明するであろう。

SDAT の症状に対処するために提案された薬理学的アプローチは2つの方法に分類される。最初の方法は神経細胞の機能を改善する、特にコリン作用性神経機能を高める薬の投与である。第2は神経の退歩を緩和し再生を促進する薬の投与である。

中枢コリン作用性機能を改善するために臨床的に2種類の薬が用いられている。最初の薬は内因性神経伝達物質、アセチルコリン (ACh) の有用性を増大する化合物であり、第2は外因性の、リセプターでの内因性伝達物質の効果を擴大す

特表平4-504414 (2)

る化合物である。しかしこれらの化合物は副作用を示し使用が制限されている。

一般に内因性の神経伝達物質の有用性を高める化合物がより好ましいと考えられている。このカテゴリーの物質は、AChの損傷を軽減し、重大な部位であるシナプス間隙での機能的ライフタイムを延長するフイソステグミン及びビリドステグミン、又、合成のブリカーサーの有用性を高めるコリン及びレシチンのようなコリンエステラーゼ阻害薬である。阻害性シナプス前部のリセプター (例えばアトロビン又はクロニジン) を遮断する方法、或いは神経の非特異性脱分極 (depolarization) (例えばベラトリジン) による方法以外の他のメカニズムによつて、内因性神経伝達物質 ACh の有用性を直接高める化合物は知られていない。

チヨウセンニンジンはチヨウセンニンジンプラン [パナウクス (Panax) 属] の乾燥根に与えられた名前であり、特にこれらの根の抽出物に与えられた名前である。この根及び抽出物はサボニン及びサボゲニンを含む種々の化合物を含有している。

チヨウセンニンジンは主にアジアで健康及び幸福をもたらす強壮剤として、又種々の病気を治療する薬として広く用いられている。チヨウセンニンジンのこの特性は、まとめてジンセノシドと称されるグルコシドの混合物であるサボニン量に依存するとしている。

背景技術

U.S.P. 4,157,894 (ポンバルデリ) はチヨウセンニンジンの根からサボニンを単離し、消化に問題を有する初老の患者に對して精製濃縮物の使用を説明する。ポンバルデリは又サボニン Rb₁、Rb₂、Rc、Rd、Re、Rf 及び Rg の構造を図示する。

U.S.P. 4,702,949 (リウ) は5~15%のジンセノシド、30~50%のテトラメチルビタジン、30~50%のアストラガラン (astragalus) 及び 5~15%のアトラクテロール (atractylol) を含有する組成物を脳血管不全、対解障、片麻痺及び神経機能障害の治療に用いることを記載する。

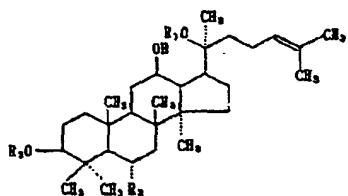
U.S.P. 4,157,894、4,317,816、4,446,130、4,547,460、4,684,628、4,687,761

及び 4,751,504 はチヨウセンニンジン又はチヨウセンニンジンの抽出物を単離又は他の物質と併用して種々の医学的目的に用いることを開示する。

ジンセノシドの粗製混合物の単離方法は J. Shoji, "Advances in Chinese Medicinal Materials Research", World Scientific Publishing Company, シンガポール, 455~469頁 (1985) に記載されている。この方法により得られた物質は市販されている。

チヨウセンニンジンの抽出物の製造は上記のポンバルデリ及びリウ、更には上記の U.S. パテントにも記載されている。

Rb₁ 及び Rg₁ は下記の一般式を有する。



Rb₁において、R₁はD-グルコース B (1→6) D-グルコース、R₂はD-グルコース B (1→2) D-グルコース、R₃はHである。Rg₁において、R₁はD-グルコース、R₂はH、R₃はO-D-グルコースである。

ジンセノシド Rb₁ の単離及び精製は一般的のカラムクロマトグラフィー、液相クロマトグラフィー及び高速クロマトグラフィーなどの方法により行われる。これらの方法は大量に単離するのに労力を要し、しばしば低い純度の目的物しか得られない。

発明の開示

本発明の主たる目的はアルツハイマー型老人性痴呆症を緩和する組成物及びその方法を提供することにある。

本発明の他の目的は上記老人性痴呆症の治療方法に有用なジンセノシドの単離及び精製の改良された方法を提供することにある。

我々はジンセノシド Rb₁ 及び Rg₁ が脳におけるアセチルコリン能を直接、選択的に高め、老人性痴呆症を緩和するのに有用であることを見出した。これらのジンセノシドは ACh の代謝ブリカーサー及び/又はコリンエステラーゼ阻害薬と共に投与することができる。

本発明の一実施形態はアルツハイマー型老人性痴呆症の哺乳動物にジンセノシド Rb₁ 又はジンセノシド Rg₁ の、哺乳動物の脳の皮質及び海馬領域におけるアセチルコリンの有用性を高めるのに有効な量を投与することからなる、アルツハイマー型老人性痴呆症の緩和方法に関する。

本発明の第2の実施形態は、

(a) ジンセノシドの混合物をメタノールに溶解し、

(b) そのメタノール混合物溶液をシリカゲルと接触させてアルコールを蒸発させることによりジンセノシドの混合物をシリカゲルに吸収させ、

(c) ジンセノシドの混合物を吸収したシリカゲルを、予めシリカゲルを充填した真空クロマトグラフィーカラムに入れ、

(d) クロロホルムとメタノールの混合物をカラムに通してジンセノシド Rb₁ を溶出し、

(e) クロロホルム及びメタノールの溶出物からジンセノシド Rb₁ を回収することができる。

ジンセノシド Rb₁ の単離方法に関する。

本発明の方法において出発物質として特に有用な Rb₁ リンチのジンセノシド混合物は、

(a) チヨウセンニンジンの抽出により得られた粗製ジンセノシド混合物を水に溶解し、

(b) 混合ジンセノシド水溶液を酢酸エチルで洗浄し、

(c) 酢酸エチル洗浄液を 4:1 (容量比) の酢酸エチル/1-ブタノールの混合物、1:1 (容量比) の酢酸エチル/1-ブタノールの混合物及び水を総和

特表平4-504414 (3)

した1-ブタノールで連続して抽出し、
(d) 酢酸エチル/1-ブタノール及び1-ブタノール/水抽出物を合わせ、
(e) 合わせた抽出物からRb₁、リツチのジンセノシド混合物を回収することにより得られる。

上記の真空クロマトグラフ法は高品質のジンセノシドRb₁を生成し、大量のジンセノシドの製造に採用される。に高純度のRb₁は出発物質としてRb₁、リツチのジンセノシド混合物を用いることにより得られる。

本発明の第3の実施例は

- (a) 25~250mgのRb₁又はRg₁及び薬理学的に許容されるキャリア
- (b) 25~250mgのRb₁又はRg₁及びアセチルコリンの代謝ブリカーサー又は
- (c) 25~250mgのRb₁又はRg₁及びコリンエステラーゼ阻害薬を含有するアルツハイマー型老人性痴呆症を緩和する組成物に係る。

図面の簡単な説明

第1図は高及び低カリウム濃度での、Rb₁のlog濃度に対するアセチルコリンの遊離を示すグラフである。

第2~3図は電気的に刺激された³H-アセチルコリンの経時的遊離を示すグラフである。

第4~5図はRb₁のlog濃度及びRg₁のlog濃度のそれぞれに対するコリンの摂取を示すグラフである。

第6図は高及び低カリウム濃度における⁴⁵Ca摂取のグラフである。

第7図は神経終末におけるカルシウム摂取に及ぼすRb₁の影響を示すグラフである。

第8図は培養神経芽細胞腫細胞における細胞内カルシウム濃度に及ぼすRb₁の影響を示すグラフである。

第9図はRb₁自身は何ら抗コリンエステラーゼ(AChE)活性を有しないことを示すグラフである。

第10図はRb₁が神経終末リセプターからQNBを移す能力を有しないことを示すグラフである。

第11~12図は神経終末でのACh含量の増加はコリンアセチルトランスファラーゼ(ChAT)の活性の増加によらないことを示すグラフである。

第13図はAChの遊離の増加は神経終末へのコリンの摂取の増加を伴うことを示すグラフである。

第14~15図は摂取の速度論を示すグラフである。

第16図はRb₁は放射線ラベルのHC-3を置換せず、脂の結合部位数を増加しないことを示すグラフである。

第17図はRb₁の投与はラットにおけるコリン摂取部位数を増加することを示すグラフである。

発明の詳細な説明

以下に実施例を挙げて本発明を説明するがこれらに指定されるものではない。

実施例1 (Rb₁の単離)

Shoji, "Advances in Chinese Medicinal Materials Research" に示された方法により得られた粗型ジンセノシド約1gをメタノール10mlに溶解する。得られた溶液を10gのシリカゲル(メルク粒径0.040~0.063mm, 230~400メッシュASTM)と混合する。シリカゲルを空気で約1時間乾燥し、次いでコル等、Aust. J. Chem. 30, 1305(1977)に開示されたシリカゲル80gを充填した真空クロマトグラフィー用カラムに入れる。クロロホルム/メタノール(85:15)の浴液より溶出した留分から、98%以上の純度のRb₁ 75mgを得た。溶出物の他の留分から約60%の純度のRb₁を120mg得た。

実施例2 (Rb₁リツチのジンセノシドの製造)

Shojiの方法により得られたジンセノシドの粗型混合物500mgを水10mlに溶解した。この水溶液を酢酸エチル(2×40ml)で洗浄し、次いで酢酸エチル/1-ブタノール(4:1:4×40ml)の浴液で抽出し、次いで1:1の酢酸エチル/1-ブタノール(2×40ml)の浴液で抽出し、更に水を洗浄した1-ブタノール(2×40ml)で抽出した。後3者の抽出物を合わせ濃縮して、約60%のRb₁を含有するジンセノシドを140mg得た。この混合物を出発原料として用い、実施例1と同様に行つたところ、実質的に純粋なRb₁を得た。

実施例3

以下にRb₁及びRg₁が脳におけるアセチルコリン機能を直接、選択的に高め、アルツハイマー型老人性痴呆症の治療に有用であることを示す。

ラットの脳全体から切除した神経終末[シナプトサムズ(synaptosomes)]を先ずブリカーサー³H-コリンの存在下で培養し、細胞内に³H-AChに変換した。シナプトサムズからのAChの遊離を生理学的刺激に類似するよう低カリウム条件及び高カリウム条件下で定量した。第1図に示すようにRb₁を添加すると³H-AChの遊離が増加した。

実施例4

異なるプロトコルを用いて、前記のように³H-コリンで培養したシナプトサムズにH₂PES-バッファーのクレブス浴液を基礎的に散布した。シナプトサムズを生理学的刺激を模写した電場刺激してAChを遊離させた。第2~3図の左のパネルに薬剤を加えない場合の遊離パターンを示し、右のパネルに後半の25分間の散布の間ににおける³H-Nの薬物の存在下での遊離パターンを示す。電場刺激の2つの間に遊離されたAChの量の比率を計算することにより(カーブ下の面積、S2/S1)、Rb₁及びRg₁が共に電場刺激されて遊離を促進することがわかつた。更にRg₁は最初に遊離が添加されたとき³H-AChの不活性な流入が増加することに示されるように³H-AChの不活性な遊離を刺激する。各実験における³H-AChの正味の遊離量は、フィルターの蛋白質の量及びシナプトサムズの熟成により変動するが、S2/S1の比率は用いたチャンバーで全工程で全く一定であった。従つて各実験では同じチャンバーが对照薬剤及びテスト薬剤の両方に用いられた。ACh遊離の刺激は第4~5図に示されるようにブリカーサー³H-コリンの特定の摂取の増加と関係がある。コリン摂取の刺激の程度はACh遊離の刺激の程ではないが、それは一致した重大な効果であり遊離の増加を定量的に説明することができる。これは脳コリン作用性機能の一般的な刺激を示唆する。更に予備的な実験により、皮質、脛及び海馬の3つのコリン作用性脳領域のうち、海馬においてシナプトサムズからのACh遊離の刺激が最も顕著で脳領域が記憶機能に強く関係し、皮質にそれはほど関係しないことがわかつた。

実施例5

この実施例はRb₁及びRg₁が非選択性に脱分極した(depolarizing)神経終末により神經伝導物質の遊離を刺激しないことを示す。ラットの脳のシナプトサムズへの⁴⁵Caの不活性な電圧依存摂取に及ぼすRb₁の影響を第6図に示す。これらの結果より³H-ACh遊離の顕著な刺激がカルシウムの不活性摂取の最少量の増加にのみ関係し、ACh遊離に依存することを示す。もしこの化合物が非肯定な脱分極剤(depolarizing agent)として機能するならば⁴⁵Caの非活性な摂取は倍数、脱分極された(52.5 K)摂取と同じレベルにまで刺激されるであろう。

実施例6

下記第1表は海馬組織、記憶及び学習と関係する脳領域からのアセチルコリンの遊離に及ぼすRb₁の影響を示す。これらのデータはRb₁が脳組織からのAChの遊離を刺激することを示す。この効果はカルシウムの存在又は不存在(10mM EGTA)で観察され、AChの刺激された遊離源は通常のように小胞プールからではなく、粗胞質プールであることを示す。更にカルシウムの存在での遊離の刺激はコリンエステラーゼ阻害薬、バラオクソンが同時に存在するとより顕著になる。この種の薬剤は細胞内AChEを阻害する能力により粗胞質におけるAChの量を高めることができており、この結果はRb₁により刺激されたACh源が胞質質であるという考えに一致する。

第1表

条件	比	N
バラオクソン併用		
对照	1.053±0.058	29
10mM EGTA	0.299±0.062	10
10 ⁻⁶ M Rb ₁	2.107±0.284	14
10 ⁻⁶ M Rb ₁	1.380±0.112	10
10 ⁻⁶ M Rb ₁ + 10mM EGTA	1.139±0.338	9

特表平4-504414 (4)

第1表 (続き)

条件	比率	N
バラオクソン不使用		
対照	1.022±0.024	24
10mM EGTA	0.357±0.126	6
10 ⁻⁷ M Rb ₁	2.108±0.542	11
10 ⁻⁶ M Rb ₁	1.428±0.169	10
10 ⁻⁶ M Rb ₁ + 10mM EGTA	0.678±0.194	9

実施例7

ACh濃度の割増は神経における細胞内カルシウムの増加を伴わない。第7図は神経終末カルシウム収取に及ぼすRb₁の効果を示し、第8図は培養された神経芽細胞細胞における細胞内カルシウム濃度に及ぼすRb₁の効果を示す。

実施例8

第9図はRb₁自身は抗コリンエステラーゼ活性をも有しないことを示す。

実施例9

下記第2表は組織が既又は高カリウム条件下、及びRb₁の存在又は存在下で培養されたときの、コリン及びAChの細胞内蓄積 (stores) に及ぼすRb₁の影響を示す。Rb₁は³H合計含量 (コリン及びACh) 並びに細胞質留分 (S 3) のACh含量を増加するが、小胞留分 (P 3) の含量を増加しない。

第2表

サブセルラー (subcellular) 留分の ³ H合計含量		
	S 3	P 3
低カリウム	166.3±20.1	55.1±4.2
低カリウム+Rb ₁	214.4±18.9	62.0±5.5
高カリウム	209.0±19.5	87.3±7.3
高カリウム+Rb ₁	216.0±21.8	97.2±8.8

第2表 (続き)

サブセルラー (subcellular) 留分の ³ H ACh含量		
	S 3	P 3
低カリウム	38.6±9.4	7.0±0.72
低カリウム+Rb ₁	48.5±8.9	7.8±0.3
高カリウム	16.8±0.9	8.0±0.9
高カリウム+Rb ₁	17.8±0.9	6.8±0.7

実施例10

活性の割増はオートリセプター (autoreceptor) により伝達されない。第10図は神経終末のムスカリン様リセプター (その神経終末リセプターからQNBを置換する) に結合する能力をRb₁が有しないことを示す。

実施例11

神経終末ACh含量の増加は第11～12図に示されるように合成酵素コリンアセチルトランスファラーゼ (ChAT) の活性増加に起因しない。

実施例12

AChの追跡増加は第13図に示されるようにブリカーサーコリンの神経終末への貯蔵の増加を伴う。採取の増加速度論は第14～15図に示され、速度論合量は第3表に示される。これらの結果よりコリン採取の増加は基質コリンへのキヤリアの親和性の増加に起因せず、キヤリアの最大速度の増加によることを示す。

第3表

	K _m	V _{max}
対照	12.74 μM	475
10 ⁻⁷ M Rb ₁	6.037 μM	709.4
10 ⁻⁶ M Rb ₁	31.1 μM	4572

キヤリアの速度増加のメカニズムは2つの方法により説明され、1つはキヤリアのターンオーバーレート (turnover rate) であり、2つめはプラスマ膜にお

けるキヤリアの数の増加である。これら2つの可能性を区別するためにキヤリア部位の数が放射線ラベルされたヘミコリニウム-3 (HC-3) により証明された。第16図に示されたインピクト投与実験においてRb₁は放射線ラベルされたHC-3を置換せず (ラベルされないHC-3も对照として置換剤として用いた)、みかけの結合部位の数を増加しない。当初、Rb₁はキヤリアのターンオーバーレートを単に増加することによりコリンの採取を増やすように思われた。ラットにRb₁ (5 mg/kg/day) を3日間投与したとき、コリン採取部位の数の増加がみられ、これより該化合物の親和的投与がキヤリアの数を増加することが示唆された (第17図)。

アルツハイマー型老人性痴呆症を緩和するために、Rb₁及びRg₁はガレノス式薬剤調合の通常の方法によつて、人間を含む哺乳動物への経口又は非経口の投与薬剤に作成される。通常の賦形剤は理学的に許容される有機又は無機の、非経口、腹内又は局部投与に適した、Rb₁又はRg₁と反応しないキヤリア物質である。好適な薬理学的に許容されるキヤリアは例えば水、塩溶液、アルコール、アラビアゴム、植物性オイル、ポリエチレンジゴリコール類、ゼラチン、ラクトース、アミロース、ステアリン酸マグネシウム、タルク、珪酸、粘性パラフィン、芳香オイル、脂肪酸モノグリセライド及びジグリセライド、ベンタエリスリトール、脂肪酸エチル、ヒドロキシメチルセルロース、ポリビニルビロリドン等であるが、これらに限定されない。製剤は段階としてもよく、必要ならば例えば清剤、防腐剤、安定剤、温湯剤、乳化剤、浸透圧調整用剤、緩衝剤、着色剤、香料及び芳香性物質等のRb₁及びRg₁と反応しない助剤を配合してもよい。

非経口製剤特に好適なものは往復用緩慢溶解、好ましくは油状又は液状の溶液、ナスペンション、エマルジョン又は液素を含む挿入液である。

腸内製剤特に好適なものはタルク及び又は炭水化物キヤリア又はバインダーを有する糊剤、糖剤、歯薬又はカプセルであり、好ましいキヤリアはラクトース及び又はコーンスター及び又はポテスターである。

甘味試験剤を用いたシロップ又はエリキシルなども使用できる。Rb₁及びRg₁が異なる崩壊性被膜、例えばマイクロカプセル、多層コーティング等により保護

されたような持続放出性組成物を作成することもできる。

投与される哺乳動物に投与して、Rb₁又はRg₁の1日の投与量は50kgの体重当たり一般に100～1000mgであり、好ましくは1日に3～4回に分割して投与される。従つて好適な投与は25～250mgのRb₁又はRg₁を含有する、アセチルコリンの代謝ブリカーサー及びコリンエステラーゼ阻害薬の好適な1日投与量は周知である。例えばコリンの通常その塩化物又は二氷石酸塩のようなアセチルニンブリカーサー、ジメチルアミノエタノール、コリンの合成ブリカーサー、ホスファチジルコリン及びレシチンは一般に5～50g/dayの範囲で投与される。コリン及びレシチンは場合によつてはビラセタム、ビラセタム同族体及びアミノビリジン類等のヌートロビツクエージェント (nootropic agent) と共に投与される。アセチルコリンエステラーゼ阻害薬について、ネオステグミンの通常の投与量は15～30mgであり、ビリドスチグミンの投与量は60～180mgであり、アンペノニウムの投与量は10～20mgであり、テトラハイドロアクリジンの投与量は25～150mgである。Rb₁又はRg₁が代謝性アセチルコリンブリカーサー及び/又はコリンエステラーゼ阻害薬と共に投与されるとき、その投与形態は一般にアセチルコリンブリカーサーの通常の投与量及び/又はコリンエステラーゼ阻害薬の通常の投与量を含む。好適な投方法は通常の常識、例えば本発明化合物の活性と公知薬剤の活性を通常の薬学的プロトコルに基づいて比較して決定することができる。

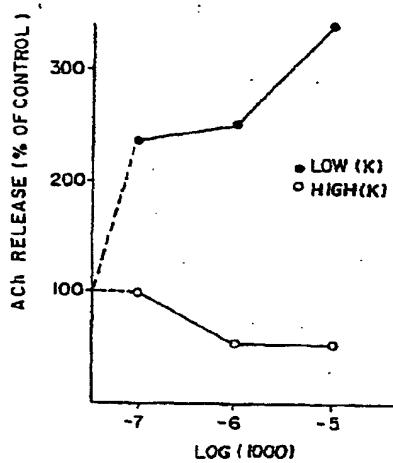


FIG. 1

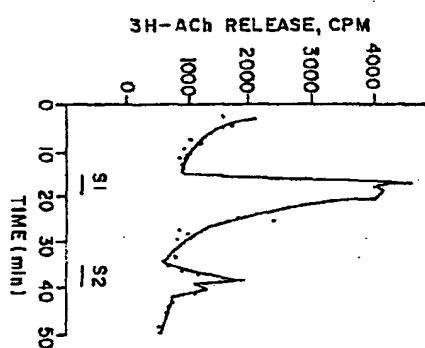


FIG. 3A

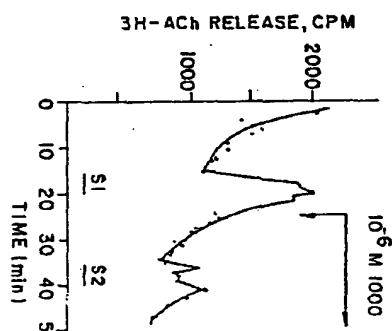


FIG. 3B

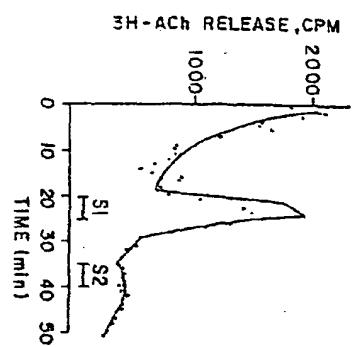


FIG. 2A

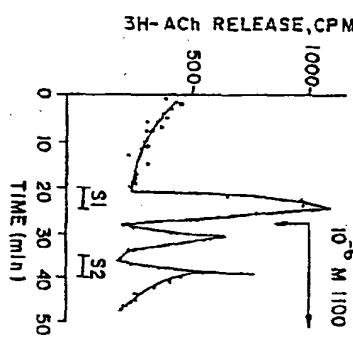


FIG. 2B

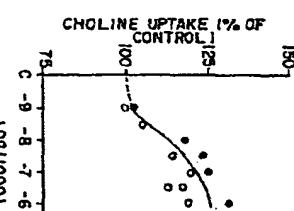


FIG. 4

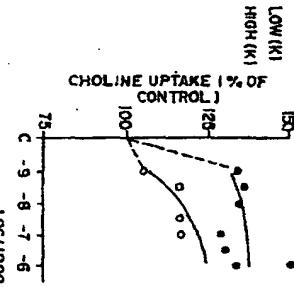


FIG. 5

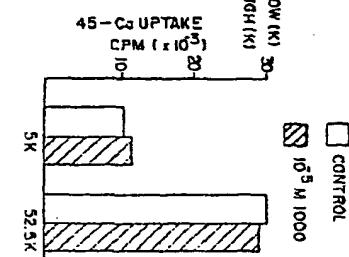


FIG. 6

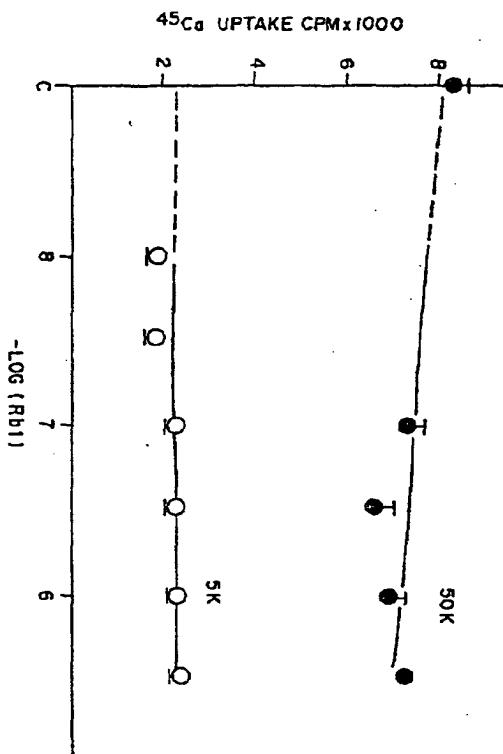


FIG. 7

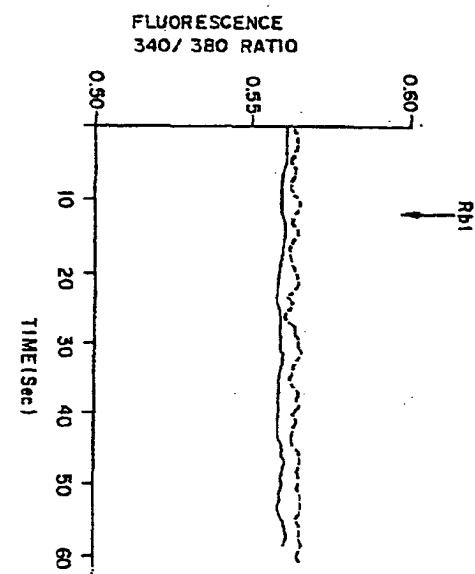


FIG. 8

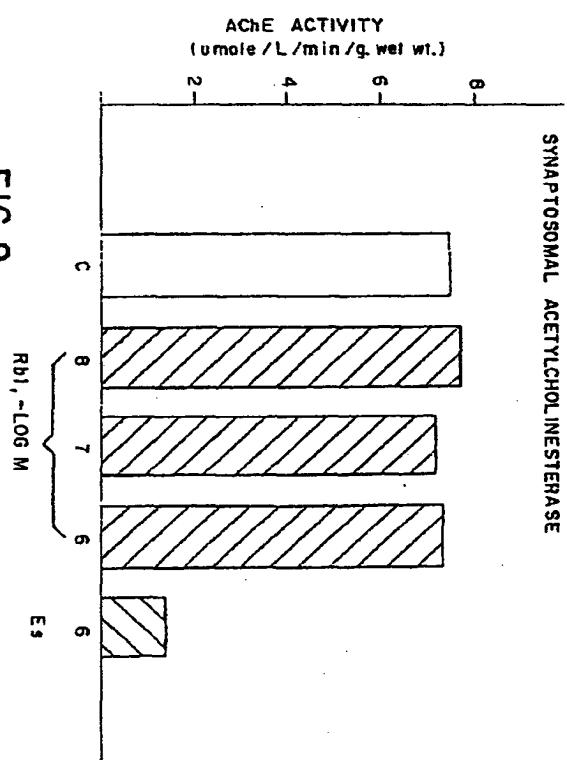


FIG. 9

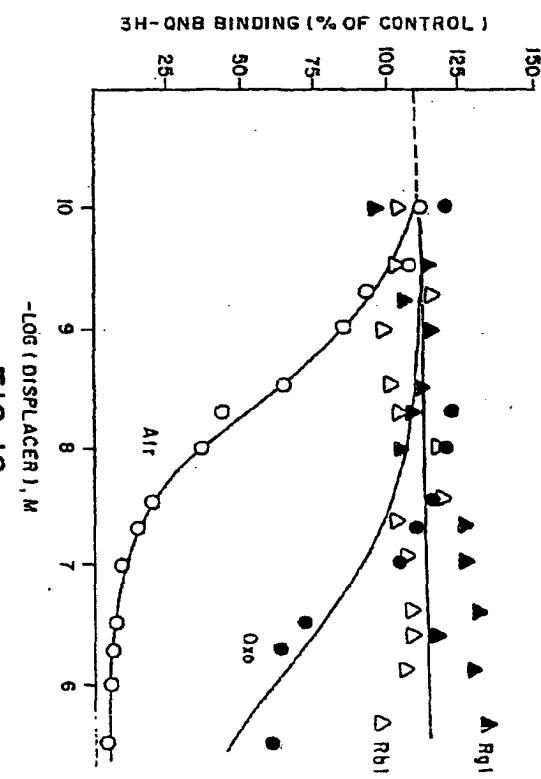


FIG. 10

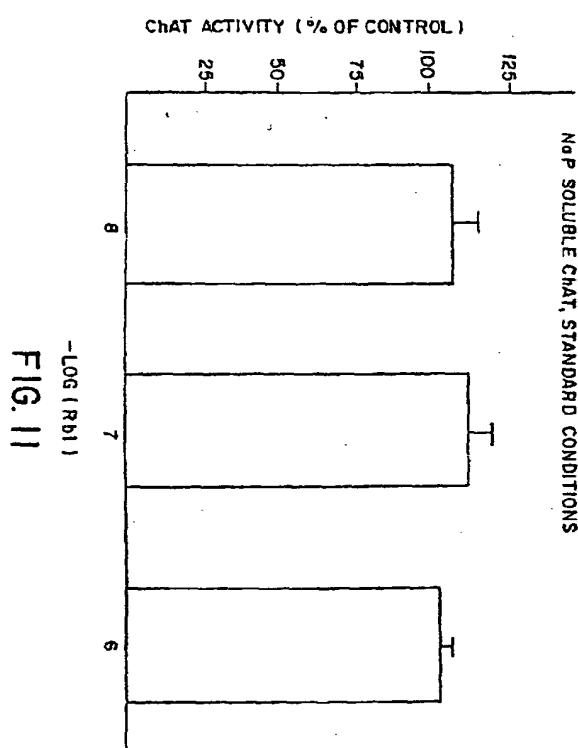


FIG. 11

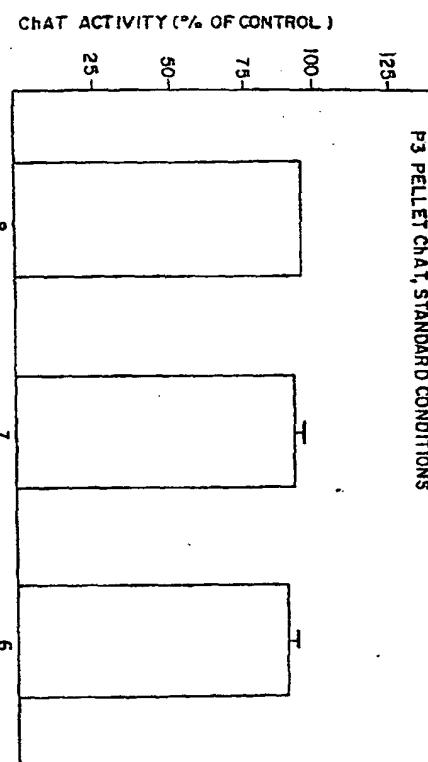


FIG. 12

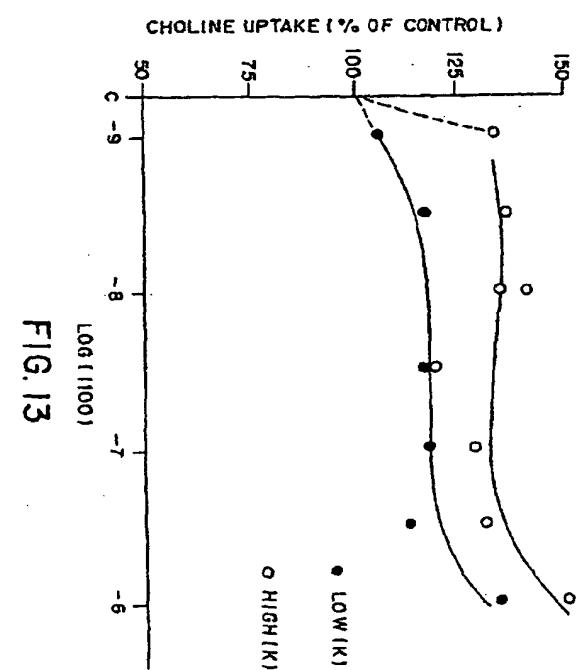


FIG. 13

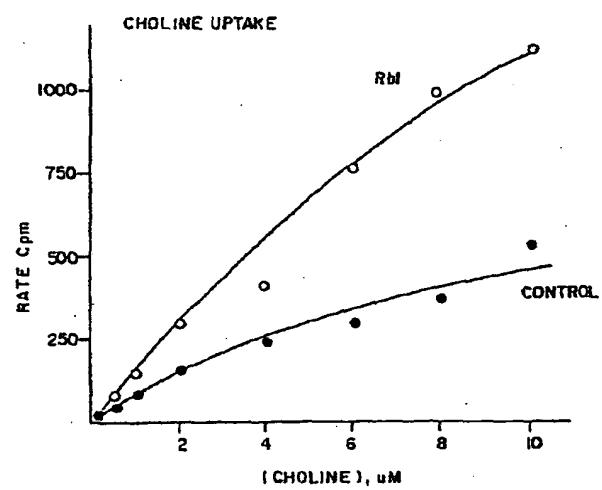


FIG. 14

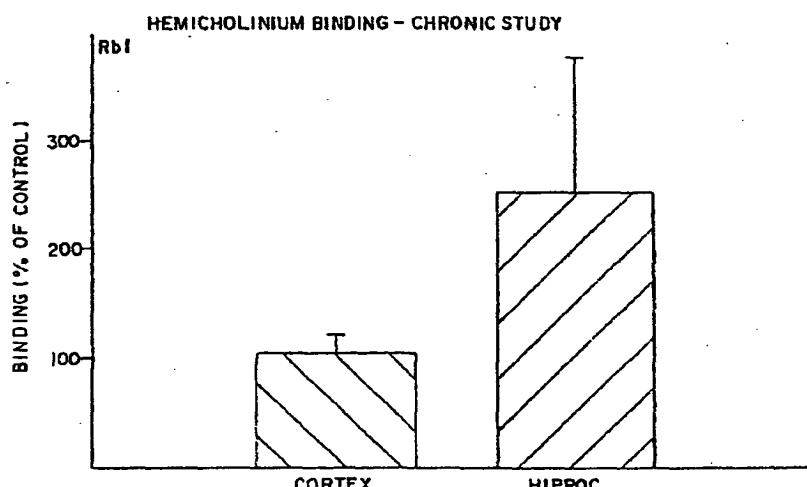
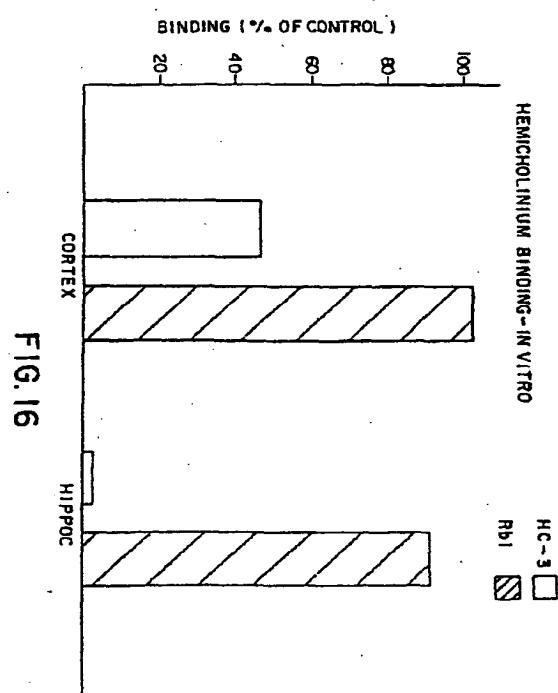
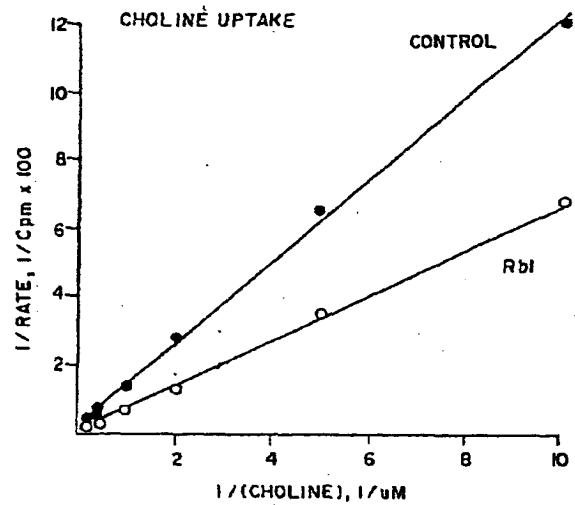


FIG. 17

国際検索報告

International Application No. PCT/US90/00121	
1. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER (See the International Classification Section)	
U.S. 23/200R 314/544.079 IPC (51) G01N 31/00, A61N 31/00 CL. 536/5, 127A/28 42A/195.1 A61K 31/715	
2. PAGES DRAWN	
Classification Section	Classification Section
U.S. 23/200R 536/5, 127A/28 42A/195.1 U.S. 536/5, 544.079	Classification Section
3. DOCUMENTS CITED AS PRIOR ART	
Document No. (See the International Classification Section) Title or Subtitle Name of Inventor(s) or Assignee(s) or Holder(s) of the right(s) to the document Date of filing or priority date Name of Patent Office	
4. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT	
Category Character Document No. (See the International Classification Section) Title or Subtitle Name of Inventor(s) or Assignee(s) or Holder(s) of the right(s) to the document Date of filing or priority date Name of Patent Office	
5. DOCUMENTS CITED AS PRIOR ART	
Document No. (See the International Classification Section) Title or Subtitle Name of Inventor(s) or Assignee(s) or Holder(s) of the right(s) to the document Date of filing or priority date Name of Patent Office	
6. CONFIRMATION	
Date of the author's Confirmation of the International Search Report 12 MARCH 1990 Signature of Inventor ROBERT V. GRIFFIN Signature of International Search Authority Signature of International Preliminary Examining Authority	

DOCUMENTS CITED AS PRIOR ART		
Category	Character	Document No. (See the International Classification Section)
A	US, A, 4, 687,761 (LUD)	1-15
Z	US, A, 4, 755,504 (LUU)	12-
A	05 July 1988 (See entire document)	1-11 and 13-15
A, P	US, A, 4, 814,139 (SOUTHERN)	1-15
A, P	21 March 1989 (See entire document)	1-15
A, P	US, A, 4, 837,219 (REITTER)	1-15
A, P	06 June 1989 (See entire document)	1-15
A, P	US, A, 4, 847,082 (SARDO)	1-15
A, P	11 July 1989 (See entire document)	1-15
A, P	US, A, 4, 851,414 (SHIOZAKI ET AL)	1-15
	25 July 1989 (See entire document)	

第2頁の続き

②Int. Cl.	識別記号	序内整理番号
A 61 K	31/66	8317-4C
	31/685	8317-4C
	31/705	8317-4C
	35/78	Y 7180-4C
	AAM	7180-4C
	AED	8415-4C

②発明者 ワング ローレンス シー エ カナダ国 T 6 G 2 E 9 アルバータ エドモントン 5012-14
イチ 4 ストリート

②発明者 ベニシン クリストーナ ジー カナダ国 TOB 0 E 0 アルバータ アルドレツサン 218-5
3431 レインジ ロード 221

②発明者 リウ フシング ジエイ カナダ国 T 6 J 2 K 9 アルバータ エドモントン 3543-10
5ビー ストリート

②出願人 ワング ローレンス シー エ カナダ国 T 6 G 2 E 9 アルバータ エドモントン 5012-14
イチ 4 ストリート

②出願人 ベニシン クリストーナ ジー カナダ国 TOB 0 E 0 アルバータ アルドレツサン 218-5
3431 レインジ ロード 221

②出願人 リウ フシング ジエイ カナダ国 T 6 J 2 K 9 アルバータ エドモントン 3543-10
5ビー ストリート